

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5039552号
(P5039552)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月13日(2012.7.13)

(51) Int.Cl.

F 1

C08B 15/06	(2006.01)	C08B 15/06	
A61L 31/00	(2006.01)	A61L 31/00	T
A61K 31/717	(2006.01)	A61K 31/717	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	105
A61P 41/00	(2006.01)	A61P 41/00	

請求項の数 10 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-529614 (P2007-529614)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月3日 (2006.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/315780
 (87) 国際公開番号 WO2007/015579
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)
 審査請求日 平成20年3月26日 (2008.3.26)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-226545 (P2005-226545)
 (32) 優先日 平成17年8月4日 (2005.8.4)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-349144 (P2005-349144)
 (32) 優先日 平成17年12月2日 (2005.12.2)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003001
 帝人株式会社
 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
 (74) 代理人 100080609
 弁理士 大島 正孝
 (74) 代理人 100109287
 弁理士 白石 泰三
 (74) 代理人 100122404
 弁理士 勝又 秀夫
 (72) 発明者 兼子 博章
 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
 株式会社 東京研究センター内
 (72) 発明者 北蘭 英一
 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
 株式会社 東京研究センター内
 最終頁に続く

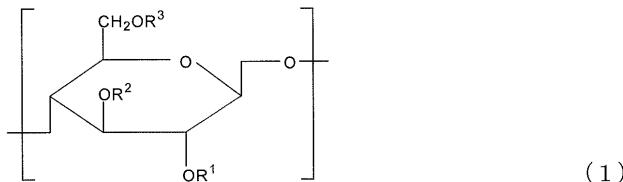
(54) 【発明の名称】セルロース誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)

【化1】

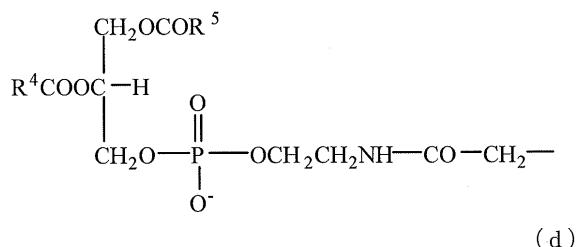


10

式(1)中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、
 下記式(a)、(b)、(c)および(d)からなる群より選ばれ、

【化2】

- (a)
 -H
 -(CH₂-COOH)
 -(CH₂-COOX)



式(c)中、Xはアルカリ金属であり、

式(d)中、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に炭素数10~20のアルケニル基であり

(a)、(b)、(c)および(d)の当量をそれぞれE(a)、E(b)、E(c)およびE(d)とした場合、

E(b)+E(c)+E(d)=0.3~3で、

E(d)/{E(b)+E(c)}=0.01~0.552であり、

E(d)/{E(b)+E(c)+E(d)}=0.001~1である、

で表される繰り返し単位からなり、分子量が5×10³~5×10⁶のセルロース誘導体

。

【請求項2】

E(d)/{E(b)+E(c)+E(d)}が、0.01~1である請求項1記載のセルロース誘導体。

【請求項3】

式(d)中のR⁴およびR⁵は、オレイル基である請求項1に記載のセルロース誘導体。

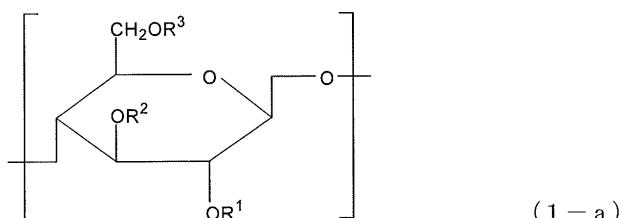
【請求項4】

分子量が5×10⁴~5×10⁶である請求項1に記載のセルロース誘導体。

【請求項5】

(i)下記式(1-a)

【化3】



式(1-a)中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、

下記式(a)、(b)および(c)から選ばれ、

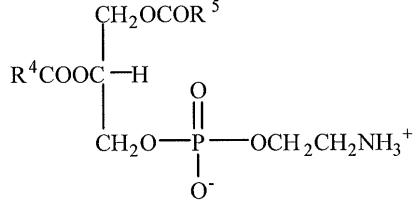
- (a)
 -H
 -(CH₂-COOH)
 -(CH₂-COOX)

式(c)中、Xはアルカリ金属であり、(a)、(b)および(c)の当量をそれぞれE(a)、E(b)およびE(c)とした場合、

50

$E(b) + E(c) = 0.3 \sim 3$ である、
で表される繰り返し単位からなり、分子量が $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^6$ のカルボキシメチルセルロースと、下記式(2)

【化4】



10

(2)

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に、炭素数 10 ~ 20 のアルケニル基である、
で表されるホスファチジルエタノールアミンとを、
(i i) 式(1-a)で表されるカルボキシメチルセルロースの $E(b) + E(c)$ の合計 100 当量に対し、式(2)で表されるホスファチジルエタノールアミン 0.1 ~ 100 当量の割合で、

(i i i) 水と有機溶媒とからなり水が 20 ~ 70 容量 % である混合溶媒に溶解し、触媒の存在下、反応させることを特徴とする請求項1記載のセルロース誘導体の製造方法。 20

【請求項6】

有機溶媒が、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびジオキソランからなる群から選ばれる少なくとも一種である請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】

触媒が、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩である請求項5に記載の製造方法。

【請求項8】

反応を 0 ~ 10 で行う請求項5に記載の製造方法。

【請求項9】

請求項1記載のセルロース誘導体を含有する癒着防止材。 30

【請求項10】

水 100 重量部に対し、請求項1記載のセルロース誘導体を 0.1 ~ 5.0 重量部含むゲル状の請求項9記載の癒着防止材。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、セルロース誘導体、その製造方法および癒着防止材に関する。

【背景技術】

【0002】

生体組織の癒着は、損傷を受けた臓器表面が再生する際に、他の組織と結合することにより発生する。そのため、手術後の癒着を防止するため生体適合性の材料であるセルロースなどの多糖類を使用した種々の癒着防止材が提案されている。 40

例えば、カルボキシメチルセルロースの水溶液を用いた癒着防止材が提案されている（非特許文献1）。しかし、この癒着防止材は、体内での滞留性が低く癒着防止効果を充分に発揮させることが出来ない。

そのため、多糖類を種々の方法で修飾したり、水不溶化させたりする試みがなされている。

例えば、ヒアルロン酸とカルボキシメチルセルロースとをカルボジイミドで修飾した癒着防止材が提案されている（特許文献1、特許文献2、非特許文献2、非特許文献3）。また、セルロースの水素原子を特定の置換基で置換したセルロース誘導体を主成分とする 50

癒着防止材が提案されている（特許文献3）。また、カルボキシメチルセルロースとポリエーテルとの複合体を癒着防止材として用いることが提案されている（特許文献4、特許文献5、特許文献6）。また、可溶性セルロースを酸処理によって水難溶化したセルロース誘導体を癒着防止材として用いることが提案されている（特許文献7）。特許文献8には水難溶性化したカルボキシメチルセルロースを含有する癒着防止材が提案されているが、実質はスポンジ状やフィルム状のものである。

【0003】

また特許文献9には低分子量のカルボキシメチルセルロースとホスファチジルエタノールアミンとを水溶媒で反応させて、ホスホリパーゼA2阻害剤組成物を得る反応が記載されている。

また、癒着防止材に関するものではないが、多糖類を化学架橋させる方法として、カルボキシメチルセルロースをグリオキサールにより架橋することが提案されている（特許文献10）。また、カルボキシメチルセルロースを多価金属イオンと混合した組成物が提案されている（特許文献11）。また、ヒアルロン酸をビスエポキシドで架橋することが提案されている（特許文献12）。また、ヒアルロン酸をジビニルスルホンで架橋することが提案されている（特許文献13、特許文献14）。ヒアルロン酸をホルムアルデヒド、ジビニルスルホンなどで架橋することが提案されている（特許文献15）。特許文献16には水相溶性有機溶媒を含む水溶液中においてポリアニオン性多糖類を活性剤と反応させることを含んでなる、水不溶性の生物適合性ゲルが記載され、ポリアニオン性多糖類としてカルボキシメチルセルロースが挙げられている。

しかし、何れの提案も、癒着防止効果、取り扱い性、安全性についてさらなる検討の余地がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表平5-508161号公報

【特許文献2】特表平6-508169号公報

【特許文献3】特開平1-301624号公報

【特許文献4】米国特許第5,906,997号明細書

【特許文献5】米国特許第6,017,301号明細書

【特許文献6】米国特許第6,034,140号明細書

【特許文献7】国際公開第01/34214号パンフレット

【特許文献8】特開2004-51531号公報

【特許文献9】米国特許第5,064,817号明細書

【特許文献10】特開平10-251447号公報

【特許文献11】特開昭63-37143号公報

【特許文献12】特開平7-97401号公報

【特許文献13】米国特許第4,582,865号明細書

【特許文献14】米国特許第4,605,691号明細書

【特許文献15】特開昭60-130601号公報

【特許文献16】特表2003-518167号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Am J Surg. 169, 154-159 (1995)

【非特許文献2】Fertil Steril. 66, 904-910 (1996)

【非特許文献3】J Am Coll Surg. 183, 297-306 (1996)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、癒着防止材として有用なセルロース誘導体を提供することにある。また本発明の目的は、ゲル状にした場合、適度な弾性率および粘性を有し、癒着防止材として有用なセルロース誘導体を提供することにある。また本発明の目的は、体内での滞留性に優れたゲル状の癒着防止材を提供することにある。また本発明の目的は、取り扱い性に優れた癒着防止材を提供することにある。さらに本発明の目的は、該セルロース誘導体の製造方法を提供することにある。

そこで、本発明者らは、安全性に優れた材料でセルロースを修飾し、粘性を増大させ、生体内での滞留性を向上させ癒着効果を向上させることについて鋭意検討した。その結果、本発明者らは、カルボシキメチルセルロースのカルボキシリル基を生体由来物質であるホスファチジルエタノールアミンで置換すると、適度な弾性率および粘性を有し、癒着防止材として有用なセルロース誘導体が得られることを見出し、本発明を完成した。
10

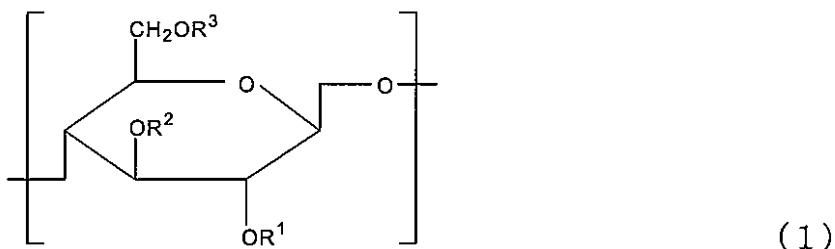
【課題を解決するための手段】

【0007】

即ち、本発明は、下記式(1)

【0008】

【化1】



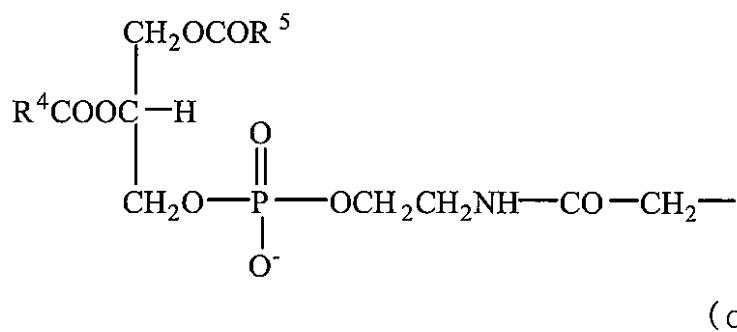
【0009】

式(1)中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、

下記式(a)、(b)、(c)および(d)からなる群より選ばれ、

【0010】

【化2】



【0011】

式(c)中、Xはアルカリ金属であり、

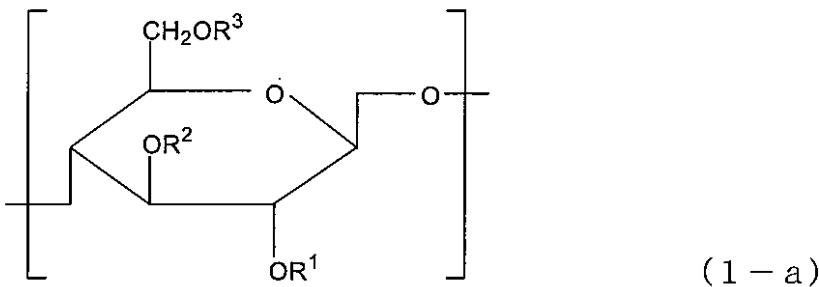
50

式(d)中、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に炭素数10~20のアルケニル基であり
 (a)、(b)、(c)および(d)の当量をそれぞれE(a)、E(b)、
 E(c)およびE(d)とした場合、
 E(b)+E(c)+E(d)=0.3~3で、
E(d)/{E(b)+E(c)}=0.01~0.552であり、
E(d)/{E(b)+E(c)+E(d)}=0.001~1である、
 で表される繰り返し単位からなり、分子量が5×10³~5×10⁶のセルロース誘導体
 である。

また本発明は、(i)下記式(1-a)

【0012】

【化3】



【0013】

式(1-a)中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、
 下記式(a)、(b)および(c)から選ばれ、

- H (a)
- CH₂-COOH (b)
- CH₂-COOX (c)

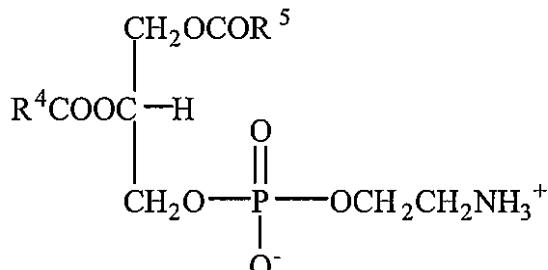
式(c)中、Xはアルカリ金属であり、(a)、(b)および(c)の
 当量をそれぞれE(a)、E(b)およびE(c)とした場合、

E(b)+E(c)=0.3~3である、

で表される繰り返し単位からなり、分子量が5×10³~5×10⁶のカルボキシメチル
 セルロースと、下記式(2)

【0014】

【化4】



【0015】

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に、炭素数10~20のアルケニル基である、
 で表されるホスファチジルエタノールアミンとを、

(i)式(1-a)で表されるカルボキシメチルセルロースのE(b)+E(c)の合

10

20

30

40

50

計 100 当量に対し、式(2)で表されるホスファチジルエタノールアミン 0.1 ~ 10
0 当量の割合で、

(i) 水と有機溶媒とからなり水が 20 ~ 70 容量 % である混合溶媒に溶解し、触媒
の存在下、反応させることを特徴とする前記セルロース誘導体の製造方法である。

本発明は、上記セルロース誘導体を含有する癒着防止材を包含する。

【発明の効果】

【0016】

本発明のセルロース誘導体は、水に溶解させると、適度な弾性率および粘性を有するゲル状になり癒着防止材として用いることができる。本発明のセルロース誘導体は、生体由來物質のホスファチジルエタノールアミンを含有するので安全である。本発明の癒着防止材は、体内での滞留性に優れ、癒着防止効果に優れる。本発明の製造方法によれば、セルロース誘導体を効率的に製造することができる。本発明のゲル状の癒着防止材は、十分な柔軟性と粘性を有し、取扱い性に優れ、複雑な形状の部位にも適用でき、内視鏡を用いた手術にも適用可能である。10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】実施例1のセルロース誘導体のヒドロゲルの複素弾性率、粘性率の周波数による変化を示すグラフである。

【図2】実施例2のセルロース誘導体のヒドロゲルの複素弾性率、粘性率の周波数による変化を示すグラフである。20

【図3】実施例3のセルロース誘導体のヒドロゲルの複素弾性率、粘性率の周波数による変化を示すグラフである。

【図4】実施例4、5および比較例2の各群における癒着スコアを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

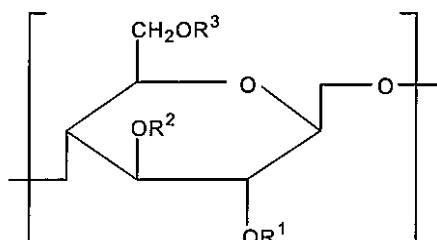
【0018】

<セルロース誘導体>

本発明は、下記式(1)

【0019】

【化5】



(1)

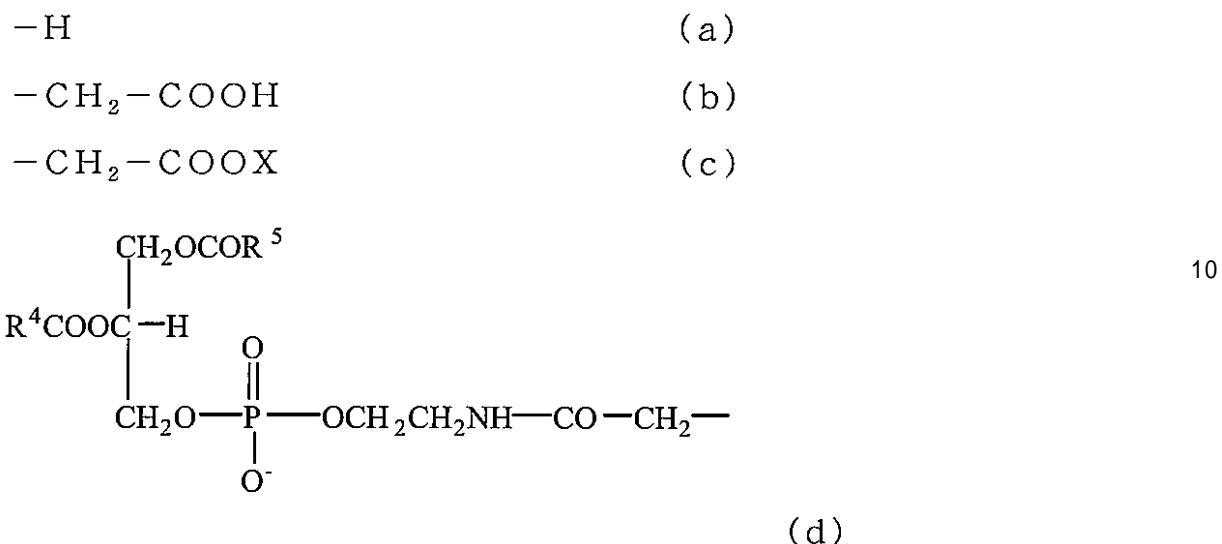
【0020】

で表される繰り返し単位からなり、分子量が $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^6$ のセルロース誘導体である。40

式(1)中、R¹、R² および R³ はそれぞれ独立に、下記式(a)、(b)、(c) および (d) からなる群より選ばれる。

【0021】

【化 6】



〔 0 0 2 2 〕

式(c)中、Xはアルカリ金属である。アルカリ金属として、ナトリウム、カリウム、リチウム等が挙げられる。 20

式(d)中、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に炭素数10~20のアルケニル基である。R⁴およびR⁵は、いずれもオレイル基であることが好ましい。

(a)、(b)、(c)および(d)の当量をそれぞれ $E(a)$ 、 $E(b)$ 、 $E(c)$ および $E(d)$ とした場合、 $E(a) + E(b) + E(c) + E(d)$ の合計は、3である。 $E(b) + E(c) + E(d)$ の合計は、0.3~3、好ましくは0.5~2、より好ましくは0.6~1.5である。即ち、 $E(b) + E(c) + E(d)$ の合計は、式(1)で表されるセルロースの繰り返し単位中の置換基 R^1 、 R^2 および R^3 の合計数を3当量とした場合の、式(b)、(c)および(d)で表される置換基の数である。 $E(b)$ と $E(c)$ との割合は特に限定されない。

$E(d) / \{E(b) + E(c) + E(d)\}$ は、0.001~1、好ましくは0.01~1である。

また、 $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ は、好みしくは0.01~0.552である。

[0 0 2 3]

式 (d) で表されるホスファチジルエタノールアミン由来の置換基の導入量をコントロールすることで、セルロース誘導体の形態をゲル状または固形状にすることができます。例えば $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ が、0.01 ~ 1 当量の場合、セルロース誘導体はゲルを形成し、1 当量を超えるとセルロース誘導体の疎水性が高くなり不溶物が発生し、ゲルを形成し難くなり固形状となる。

また、式(d)の導入量をコントロールすることで、得られるゲル状または固形状のセルロース誘導体の粘弾性および滞留性を変えることができる。例えば、カルボキシメチルセルロースに導入される式(d)の量が多いほど、粘性および弾性率の高いゲルが得られ、また滞留性の長いゲルおよび固体が得られる。

セルロース誘導体の重量平均分子量は、 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^6$ であり、好ましくは $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6$ 、より好ましくは $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$ である。セルロース誘導体の重量平均分子量は、下記式(1-a)で表されるカルボキシメチルセルロースにおける(b)および(c)で表される基が、式(d)で表される基に置換されたため増加する。すなわち反応前のカルボキシメチルセルロースよりも式(2)で表されるホスファチジルエタノールアミンの修飾分だけ分子量が増えることとなる。

【0024】

<セルロース誘導体の製造方法>

セルロース誘導体は、(i)成分(X)と成分(Y)とを、(ii)成分(X)のE(b)+E(c)の合計100当量に対し、成分(Y)0.1~100当量の割合で、(ii)水と有機溶媒とからなり水が20~70容量%である混合溶媒に溶解し、触媒の存在下、反応させ製造することができる。

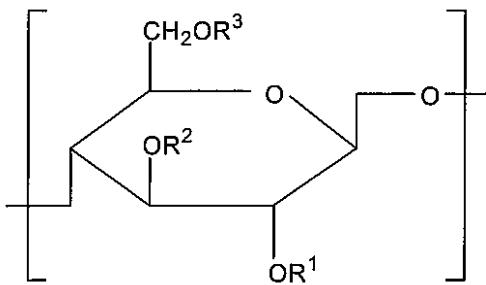
【0025】

(成分(X))

成分(X)は、下記式(1-a)

【0026】

【化7】



(1-a)

10

20

【0027】

で表される繰り返し単位からなり、分子量が $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^6$ のカルボキシメチルセルロースである。

式(1-a)中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立に、下記式(a)、(b)および(c)から選ばれる。

- H (a)
- CH₂-COOH (b)
- CH₂-COOX (c)

式(c)中、Xはアルカリ金属である。アルカリ金属として、ナトリウム、カリウム、リチウム等が挙げられる。

30

(a)、(b)および(c)の当量をそれぞれE(a)、E(b)およびE(c)とした場合、E(a)+E(b)+E(c)の合計は3である。E(b)+E(c)の合計は、0.3~3、好ましくは0.5~1.5、より好ましくは0.6~1.0である。即ち、E(b)+E(c)の合計は、成分(X)中の置換基R¹、R²およびR³の合計数を3とした場合の、式(b)および(c)で表される置換基の数である。

成分(X)の重量平均分子量は、 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^6$ 、好ましくは $5 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6$ 、より好ましくは $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$ である。

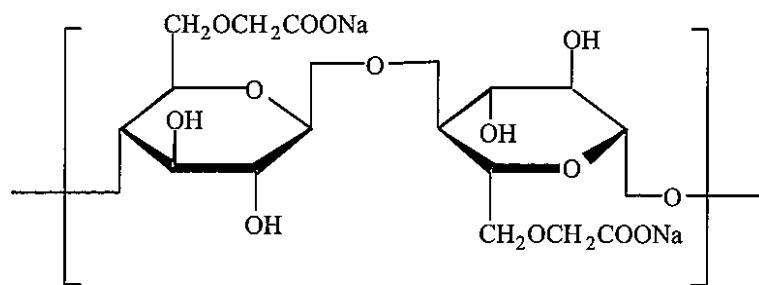
成分(X)は、パルプ(セルロース)を水酸化ナトリウム溶液で溶解し、モノクロロ酢酸(あるいはナトリウム塩)でエーテル化し、精製することにより製造することができる。

40

好ましいカルボキシメチルセルロースの具体的な構造式は下記式(3)

【0028】

【化8】



10

(3)

【0029】

で示す通りであり、セルロース骨格におけるカルボキシメチル基の置換位置は、C-6位にあることが好ましい。

【0030】

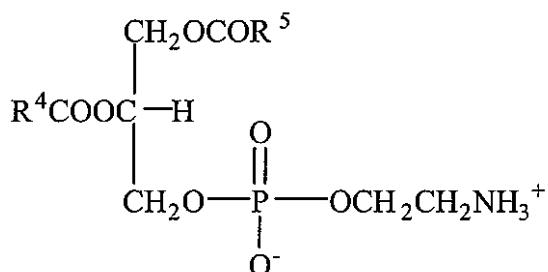
(成分(Y))

成分(Y)は、下記式(2)

【0031】

20

【化9】



30

(2)

【0032】

で表されるホスファチジルエタノールアミンである。

式(2)中、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に、炭素数10~20のアルケニル基である。R⁴およびR⁵は、いずれもオレイル基であることがより好ましい。

成分(Y)は、動物組織から抽出したもの、または合成して製造したものどちらでも使用できる。ホスファチジルエタノールアミンとしては、例えジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジネルボノイルホスファチジルエタノールアミン、ジリノレノイルホスファチジルエタノールアミン、ジアラキドノイルホスファチジルエタノールアミン、ジドコサヘキサエノイルホスファチジルエタノールアミンを挙げることができる。その中でも、合成する際に使用する有機溶媒への溶解性の面からジオレオイルホスファチジルエタノールアミンが好ましい。

40

ホスファチジルエタノールアミンは、生体由来の安全な物質であり、本発明のセルロース誘導体において、セルロース誘導体分子間の疎水性相互作用を高めることができ、そのため、本発明のセルロース誘導体は、これらの疎水性相互作用によりハイドロゲルや、水に不溶性の成形体になる。

【0033】

(反応)

成分(X)と成分(Y)は、成分(X)のE(b)+E(c)の合計100当量に対し

50

、成分(Y) 0.1 ~ 100 当量、好ましくは 5 ~ 60 当量、より好ましくは 10 ~ 50 当量の割合で反応させる。0.1 当量よりも少ないと生成するセルロース誘導体がハイドロゲルを形成しない。また、100 当量より多いと生成するセルロース誘導体の疎水性が高くなり不溶物が発生し、ハイドロゲルを形成し難くなり、水性媒体に対し不溶性を示すようになる。

成分(X)と成分(Y)とは、水と有機溶媒とからなり水が 20 ~ 70 容量 % である混合溶媒に溶解させ、触媒の存在下、反応させる。

触媒は、カルボキシル基活性剤や縮合剤が好ましい。触媒として、N - ヒドロキシスクシンイミド、p - ニトロフェノール、N - ヒドロキシベンゾトリニアゾール、N - ヒドロキシピペリジン、N - ヒドロキシスクシンアミド、2,4,5 - トリクロロフェノール等が挙げられる。縮合剤として 1 - エチル - 3 - (ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミドやその塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド等が挙げられる。

混合溶媒は水と有機溶媒とからなり、水の含有量が 20 ~ 70 容量 % である。水の含有量が 20 容量 % よりも少ないとカルボキシルメチルセルロースが溶解せず、また 70 容量 % よりも高いとホスファチジルエタノールアミンが溶解しないため反応が進まない。水の含有量は、好ましくは 30 ~ 60 容量 % である。

【0034】

有機溶媒として、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサン、1,3 - ジオキサン、1,3 - ジオキソラン、モルフォリン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エチレングリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、N - メチル - 2 - ピロリドン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、フェノールなどが挙げられる。有機溶媒は環状エーテルが好ましく、なかでも好ましくは、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソランからなる群から選ばれる少なくとも一種である。ジオキサンとして 1,4 - ジオキサンおよび 1,3 - ジオキサンが挙げられる。ジオキソランとして 1,3 - ジオキソランが挙げられる。

反応温度は、好ましくは 0 ~ 60 である。副生成物の生成を抑制するためには、反応を 0 ~ 10 で行なうことがより好ましい。反応環境は弱酸性下が好ましい。さらに好ましくは pH 6 ~ 7 である。

【0035】

<ゲル状の癒着防止材>

本発明の癒着防止材は、式(1)で表されるセルロース誘導体を含有する。

本発明のゲル状の癒着防止材は、水 100 重量部に対し、式(1)で表されるセルロース誘導体を 0.1 ~ 5.0 重量部、好ましくは 0.3 ~ 2.0 重量部、より好ましくは 0.5 ~ 1.5 重量部とを含むヒドロゲルである。

$E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ が、 $0.001 \sim 0.552$ 当量の場合、式(1)で表されるセルロース誘導体はゲルを形成し、 0.552 当量を超えると疎水性が高くなり不溶物が発生しゲルを形成し難くなる。よって、式(1)で表されるセルロース誘導体は、 $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ が、 $0.01 \sim 0.552$ であることが好ましい。

【0036】

好ましいゲルの物性としては、水中に占めるポリマーの含量が 0.1 ~ 5 % であるときに、ゲルの入った容器を傾けても流れ落ちない程度の粘弾性を有するものであり、スパテルなどの金属へらで触ると容易に変形することが可能で、患部に塗布することが容易な状態であるものがよい。

ゲルの好ましい粘弾性としては、水中におけるポリマー濃度が 1 wt %、温度 37 度の条件で、レオメーターと呼ばれる粘弾性測定装置を用い、角速度 10 rad/sec で測定したときに、複素弾性率が 100 dyn/cm^2 以上が好ましく、更に好ましくは 200 dyn/cm^2 以上がよい。

$E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ が、大きくなるにつれ滞留性が向上し、癒着防止効果を長期にわたって発揮することができる。この点で $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$

10

20

30

40

50

は、0.3以上であることが好ましい。すなわち本発明のゲル状の癒着防止材において、 $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ は、 $0.3 \sim 0.552$ であることが好ましい。

癒着防止材中に含まれる、水以外の他の成分としては、触媒として用いた縮合剤類、縮合剤が所定の化学反応を経由することで生成するウレアなどの副産物類、カルボキシル基活性化剤、未反応のホスファチジルエタノールアミン類、反応の各段階で混入するコンタミ物、pHの調整に用いたイオン類などが考えられる。いずれの化合物も、生体内に入れられたときに異物反応として認識されない程度の含有量以下の低いレベルに抑えてあることが好ましい。

【0037】

<固形状の癒着防止材>

10

セルロース誘導体の $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ が、0.552 を超えるとセルロース誘導体の疎水性が高くなり不溶物が発生し固形状となる。本発明の固形状の癒着防止材の $E(d) / \{E(b) + E(c)\}$ は、0.01 ~ 0.552 である。

本発明の固形状の癒着防止材が水性媒体に不溶性であっても体内に埋入しすると体液より膨潤してゲルに変換することも可能である。ここで水性媒体とは、水、生理食塩水、緩衝液およびアルコールなどを含有する水溶液を意味する。また不溶性とは、一定期間、セルロース誘導体が生体内に滞留し、その後は徐々に分解が進み、最終的には生体内に吸収されることを意味する。

固形状の癒着防止材は、セルロース誘導体を、凍結乾燥、乾式製膜、湿式製膜、静電紡糸法、凝固紡糸、スパンボンド法、メルトブロー法、フラッシュ紡糸法などにより成形して製造することができる。固形状の癒着防止材の形状は、スポンジの如き多孔体、不織布、フィルム等の形状である。固形状の癒着防止材は、術後組織の癒着防止材あるいは皮膚の保湿剤等に使用することができる。

20

【実施例】

【0038】

以下の実施例により本発明の詳細をより具体的に説明する。しかし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0039】

(1) 実施例に使用した材料は以下の通りである。

- (i) CMC Na : カルボキシメチルセルロースナトリウム(シグマ・アルドリッヂ製、重量平均分子量700,000、置換度0.9)
- (ii) テトラヒドロフラン(和光純薬工業(株)製)
- (iii) 0.1M HCl(和光純薬工業(株)製)、
- (iv) 0.1M NaOH(和光純薬工業(株)製)、
- (v) EDC : 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodi-imide-HCl(和光純薬工業(株)製)、
- (vi) HOBT・H₂O : 1-Hydroxybenzotriazole, mono hydrate(和光純薬工業(株)製)、
- (vii) L-ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(COATSOME ME-8181、日本油脂(株)製)、
- (viii) 消毒用エタノール(和光純薬工業(株)製)、
- (ix) ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール注射液、大日本製薬(株)製)、
- (x) イソジン消毒液(明治製薬(株)製)、
- (xi) 生理食塩水(大塚製薬(株)製)。

30

【0040】

(2) セルロース誘導体中のリン脂質含量の測定

セルロース誘導体中のリン脂質の割合は、リン・モリブデン法による全リン含量の分析により求めた。

【0041】

(3) ハイドロゲルの複素弾性率および粘性率の測定

40

50

ハイドロゲルの複素弾性率および粘性率は、Rheometer RFI II (TA Instrument)を使用し、37で測定した。複素弾性率とは弾性体の応力とひずみの比を表す定数のことである。

【0042】

(4) 腹腔内癒着試験

腹腔内癒着モデルには、日本チャールス・リバー(株)製のラットを使用した。モデル作製日に30匹のラットの体重を測定し、各群の平均体重がほぼ均等になるように群分けした。TapariaらおよびSachdevaらの方法(1, 2)に従って腹腔内癒着モデルを作製した。[1. S. Taparia, R. Sharma, S. N. Mathur and V. P. Sharma: Asian Med. J. 28, 58-64, 1985, 2. H. S. Sachdeva, L. V. Gutierrez and A. G. Cox: Br. J. Surg., 58, 382-384, 1971]。すなわち、ラットをペントバルビタールナトリウム(30mg/kg)の腹腔内投与麻酔下で背位に固定し、腹部を剃毛した後、消毒用エタノールで消毒した。さらにイソジン消毒液で手術領域を消毒した後、腹部正中線に沿って3~4cm切開して盲腸を露出させた。露出させた盲腸の一定の面積(1~2cm²)について、滅菌ガーゼを用いて点状出血が生じるまで擦過した。盲腸を戻した後、切開部の筋層は連続縫合した後、皮膚は4~5針縫合した。創傷部をイソジン消毒液で消毒した後、ケージに戻した。モデル作製29日後に動物をペントバルビタールナトリウム麻酔下で開腹し、腹腔内癒着の程度を肉眼的に観察し、以下に示す基準に従ってスコア化した。

10

20

【0043】

(グレード分類)

グレード0(スコア0): 癒着が認められない状態

グレード1(スコア1): 細くて容易に分離できる程度の癒着

グレード2(スコア2): 狹い範囲ではあるが、軽度の牽引に耐えられ得る程度の弱い癒着

グレード3(スコア3): かなりしっかりとした癒着あるいは少なくとも2箇所に癒着が認められる状態

グレード4(スコア4): 3箇所以上に癒着が認められる状態

30

【0044】

実施例1

(セルロース誘導体)

CMCNa 100mgを水20mlに溶解し、さらにテトラヒドロフラン20mlを加えた。この溶液に、L-ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン55mg(0.000074mol)(CMCNaのカルボキシル基100当量に対し20当量)、EDC 16mg(0.000082mol)、HOBt·H₂O 12mg(0.000082mol)を10mlのテトラヒドロフラン/水=1/1に溶解し反応系に添加した後、終夜攪拌を行った。攪拌後、透析により精製を行い、さらに凍結乾燥しセルロース誘導体を得た。¹H NMR(日本電子JNM-alphal 400)により目的物の生成を確認した。得られたセルロース誘導体のリン脂質含量を測定した。(b)、(c)および(d)の仕込み当量とその割合を表1に、リン脂質含量の測定結果から求めた(b)、(c)および(d)の当量を表2に示す。

40

【0045】

(ハイドロゲル)

凍結乾燥したセルロース誘導体10mgをイオン交換水990mgに溶解し、濃度1wt%のハイドロゲルを調製した。得られたハイドロゲルの複素弾性率および粘性率を測定した。その結果を表3および図1に示す。

【0046】

実施例2

(セルロース誘導体)

50

L - - ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン 111 mg (0.000149 mol) (CMC Na のカルボキシル基 100 当量に対し 40 当量)、EDC 31 mg (0.00016 mol)、HOBt・H₂O 25 mg (0.00016 mol)とした以外は、実施例 1 と同様の操作を行いセルロース誘導体を得た。得られたセルロース誘導体のリン脂質含量を測定した。(b)、(c) および (d) の仕込み当量とその割合を表 1 に、リン脂質含量の測定結果から求めた (b)、(c) および (d) の当量を表 2 に示す。

【0047】

(ハイドロゲル)

次に、実施例 1 と同様の操作を行いハイドロゲルを得た。得られたハイドロゲルの複素弾性率および粘性率の測定結果を表 3 および図 2 に示す。

【0048】

参考例 3

L - - ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン 222 mg (0.000298 mol) (CMC Na のカルボキシル基 100 当量に対し 80 当量)、EDC 62 mg (0.00032 mol)、HOBt・H₂O 50 mg (0.00032 mol)とした以外は、実施例 1 と同様にセルロース誘導体を得た。得られたセルロース誘導体のリン脂質含量を測定した。(b)、(c) および (d) の仕込み当量とその割合を表 1 に、リン脂質含量の測定結果から求めた (b)、(c) および (d) の当量を表 2 および図 3 に示す。得られたセルロース誘導体は、スポンジ状で水に対し不溶性であった。

【0049】

比較例 1

CMC Na 10 mg を、イオン交換水 990 mg に溶解し、実施例 1 と同様に粘弹性測定を行った。その結果を表 3 に示す。

【0050】

【表 1】

表 1

		実施例 1	実施例 2	参考例 3	比較例 1
E(b)	当量	0.0	0.0	0.0	0.0
E(c)	当量	0.72	0.54	0.18	0.9
E(d)	当量	0.18	0.36	0.72	0.0
E(b)+E(c)+E(d)	当量	0.9	0.9	0.9	0.9
E(d)/{E(b)+E(c)+E(d)}	—	0.2	0.4	0.8	0.0

【0051】

10

20

30

【表2】

表2

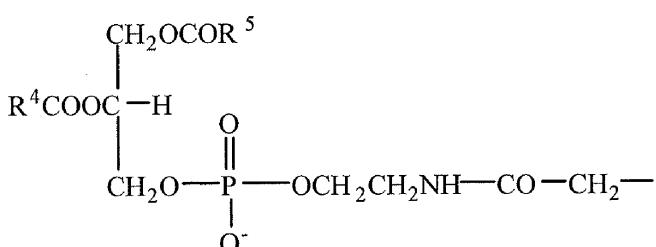
		実施例1	実施例2	<u>参考例3</u>
E(b)	当量	0. 0	0. 0	0. 0
E(c)	当量	0. 73	0. 58	0. 26
E(d)	当量	0. 17	0. 32	0. 64
E(b)+E(c)+E(d)	当量	0. 9	0. 9	0. 9
E(d)/{E(b)+E(c)+E(d)}	—	0. 19	0. 36	0. 71

E (b) : $-\text{CH}_2-\text{COOH}$

10

E (c) : $-\text{CH}_2-\text{COONa}$

E (d) :



20

(R⁴およびR⁵は、オレオイル基である)

【0052】

【表3】

表3

	複素弾性率 (dyn/cm ²) *	粘性率 (P) *
実施例1	991	99
実施例2	5135	513
<u>参考例3</u>	—	—
比較例1	83	8

30

*複素弾性率、粘性率は、周波数 10rad/s での値を示す

【0053】

実施例4

40

腹腔内癒着モデルのラットの盲腸を点状出血させ、腹腔内に戻した後、10匹に対して実施例1で調製したセルロース誘導体のヒドロゲル(1mL)を擦過部位に塗布した。29日後にラットをペントバルビタールナトリウム麻酔下で開腹し、腹腔内癒着の程度を肉眼的に観察しスコア化した。

【0054】

実施例5

実施例2で調製したセルロース誘導体のヒドロゲル(1mL)を用いる以外は、実施例4と同様の操作を行い、腹腔内癒着の程度を肉眼的に観察しスコア化した。

【0055】

比較例2

50

ヒドロゲル（1 mL）を擦過部位に塗布しない以外は実施例4と同様の操作を行い、腹腔内癒着の程度を肉眼的に観察しスコア化した。

各例の腹腔内癒着スコアは、平均値±標準誤差（mean ± S.E.）で表記した。検定は実施例4、実施例5と、比較例2との群間の検定としてWilcoxonの順位和検定を行った。なお、統計ソフトはThe SAS（登録商標）System Release 8.2 (TS2M0) for Windows (SAS Institute Inc.)、およびその連動システムEXSAS Version 7.10（（株）アーム）を用いた。

ラットの腹腔内癒着モデルに対する各誘導体の29日間適用による効果を検討し、その結果を図4に示す。

図4に示されているとおり、実施例4は 1.3 ± 0.4 の癒着スコアを示した。実施例5は 0.5 ± 0.3 であった。一方、比較例2は 2.3 ± 0.4 であった。実施例4は比較例2と比較して統計学的に有意な差はみられないものの、癒着スコアの減少傾向を示し、実施例5の癒着スコアは比較例2と比較して統計学的に有意に低値であったことを示した（ $P < 0.05$ ）。以上の結果より、実施例4、5で用いた誘導体は29日間適用において癒着防止効果を有することが分る。

【産業上の利用可能性】

【0056】

本発明の癒着防止材は、脊椎、関節、腱、神経などに対する手術時に、損傷を受けた生体組織表面が癒着するのを防止するために用いることができる。さらに具体的には、脊椎手術の場合、たとえば、本発明の癒着防止材を硬膜と神経根周囲を隔離するために塗布することで癒着を防止することができる。

癒着が起きた場合、除痛、稼動部位の確保を目的として癒着剥離を行う必要がある。本発明の癒着防止材を塗布することにより、癒着を防止することができ、再手術を回避し、医療経済性の向上、さらには患者の生活の質を高めることができる。

【0057】

また、婦人科手術では、開腹術又は腹腔鏡による子宮筋腫摘出術時などに用いることができる。手術後の創傷部位に本発明の癒着防止材を塗布することにより、癒着を防止することができる。

本発明の癒着防止材は体内での優れた滞留安定性を有し、癒着防止材として有用である。とくに癒着防止材がゲルの場合は、複雑な形状の部位にも適用でき、内視鏡を用いた手術に容易に適用可能である。

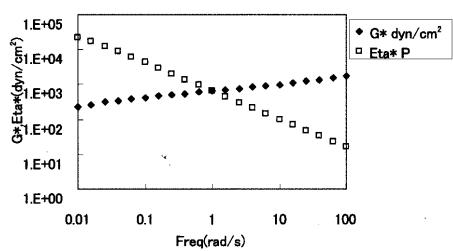
10

20

30

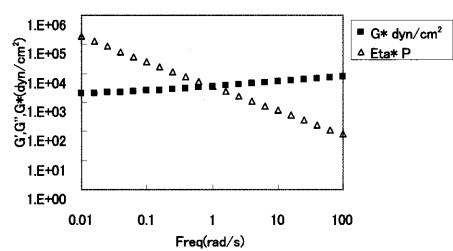
【図1】

図1



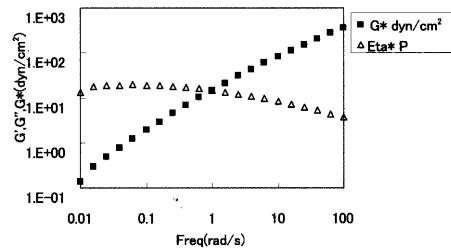
【図2】

図2



【図3】

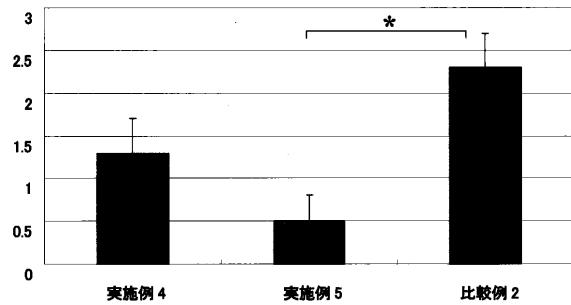
図3



【図4】

図4

接着スコア



*: P < 0.05

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 08 B 11/193 (2006.01) C 08 B 11/193

(72)発明者 伊東 雅弥
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

(72)発明者 鶴見 芳彦
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特開平02-070703 (JP, A)
特開2005-508827 (JP, A)
国際公開第2005/000374 (WO, A1)
特開2004-051531 (JP, A)
特開2003-062057 (JP, A)
特開2004-107503 (JP, A)
特開平09-296005 (JP, A)
特開2004-014481 (JP, A)
特表2002-536323 (JP, A)
化学大辞典8縮刷版, 共立出版株式会社, 1987年 2月15日, p.666

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08B 15/06
CA/REGISTRY(STN)